

Máster Universitario

Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (2016-2017)

Trabajo Fin de Máster

**“IMPACTO PRESUPUESTARIO
DE LA VACUNACIÓN
UNIVERSAL DEL
MENINGOCOCO B EN ESPAÑA:
PRIORIZACIÓN POR
SUBGRUPOS DE EDAD”**

Silvia Caballero Morales

Tutora

M^a Reyes Lorente Antoñanzas

Madrid, 22 de septiembre de 2017

IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL DEL MENINGOCOCO B EN ESPAÑA:

PRIORIZACIÓN POR SUBGRUPOS DE EDAD

Alumna: Silvia Caballero Morales

Tutora: M^a Reyes Lorente Antoñanzas

RESÚMEN

Objetivo: Realizar un Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) que proporcione cobertura óptima a la población infantil a través de la vacunación con 4CMenB (Bexsero®) priorizada por riesgo de padecer la Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI).

Método: Se han establecido subgrupos de riesgo por edad a través de datos epidemiológicos. Los ingresos hospitalarios futuros se han estimado a través de regresión matemática. Las secuelas y sus costes han sido obtenidos de la literatura, así como las muertes prematuras que generan potenciales pérdidas laborales.

Resultados: La aplicación paulatina de la vacuna 4CMenB a la población infantil en los próximos tres años, evitaría 188 casos, 19 fallecimientos y 38 sujetos con secuelas. Por el contrario, los costes por vacunación son elevados, rondarían los 300mill€ en cada año de intervención. El ahorro en los costes hospitalarios es moderado, pues es una afección aguda, sin embargo, las secuelas y las muertes prematuras generan millones de euros de pérdidas anualmente.

Conclusiones: La cobertura escalonada, conlleva un incremento en el presupuesto elevado pero contenido, evitando el gran desembolso que supone la inmunización masiva necesaria si la tendencia natural del meningococo revertiera, situación a la que

ya tuvo que enfrentarse el Estado en 1996 por el Meningococo C (MenC).

Palabras clave: Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI). Vacuna 4CMenB. Análisis de Impacto presupuestario por subgrupo de edad asociado a riesgo.

SUMMARY

Objective: To perform a Budget Impact Analysis (BIA) that provides optimal coverage to the child population through vaccination with 4CMenB (Bexsero®) prioritized by risk of suffering Invasive Meningococcal Disease (IMD).

Method: Subgroups of age by risk have been established through epidemiological data. Future hospital admissions have been estimated through mathematical regression. Sequels and their costs have been obtained from the literature, as well as the premature deaths that generate potential labor losses.

Results: The gradual application of the 4CMenB vaccine to the child population in the next three years would avoid 188 cases, 19 deaths and 38 subjects with sequelae. In contrast, the costs per vaccination are high, would be around 300 million€ in each year of intervention. The saving in hospital costs is moderate, as it's an acute condition, however, the sequelae and premature deaths generate millions of euros of losses annually.

Conclusions: Stepped coverage entails a high but contained budget, avoiding the large disbursement of the necessary mass immunization if the natural tendency of the meningococcus reverted, a situation that had already been faced by the State in 1996 by Meningococcus C (MenC).

Key words: Invasive Meningococcal Disease (IMD). 4CMenB vaccine. Budget Impact Analysis by subgroup of age associated with risk.

INTRODUCCIÓN

La EMI es una patología muy grave, potencialmente mortal y con alta tasa de secuelas invalidantes.

Afecta cada año a 1,2 millones de personas, con 135.000 muertes asociadas^(1,2), en su mayoría niños menores de 5 años, sobre todo lactantes, con un segundo pico de incidencia en la adolescencia⁽³⁾, se cree que la razón reside en la inmadurez del sistema inmunológico en el primer caso y los cambios en el comportamiento social en el segundo⁽⁴⁾. La gravedad de la EMI no solo reside en su desenlace letal, sino que el afectado que sobrevive puede tener secuelas permanentes, así un 20% de los supervivientes viven con sordera, daño cerebral, fallo renal y amputaciones de miembros⁽⁵⁾.

El microorganismo causante de la EMI es *Neisseria Meningitis*, comúnmente llamado meningococo, una bacteria Gram negativa, mayormente encapsulada y cuyo único reservorio es la nasofaringe humana. La bacteria puede interactuar con el huésped de manera inocua, en forma de afecciones locales o bien como formas graves amenazantes para la vida, meningitis y meningococcemia. La condición de portador asintomático, aproximadamente

un 10% de la población^(6,7), constituye la mayor vía de contagio y la perpetuidad de la enfermedad. La presentación clínica, evolución y desenlace dependerán de la cepa, condiciones ambientales y susceptibilidad del hospedador. La mortalidad se estima en un 10% en países industrializados⁽⁸⁾, cifra a tener en cuenta a pesar de que el gran arsenal terapéutico y clínico permiten mantener las constantes de los afectados.

Hasta la fecha, de los 13 serogrupos identificados, solo 6 son los causantes de la mayoría de las EMI: A, B, C, X, Y y W135⁽⁹⁾. Además, su distribución geográfica selectiva sitúa al meningococo B(MenB) y al MenC como los máximos responsables de la EMI en Europa^(9,10), sin embargo, la vacunación universal contra el MenC a finales de los años 90, consiguió disminuir drásticamente los casos, por lo que, ahora, la gran amenaza es la EMI por serogrupo B⁽¹¹⁾.

La dinámica de la bacteria lleva asociado un riesgo innato por su comportamiento natural creando ondas epidémicas de ciclo largo⁽¹²⁾ y por su alta plasticidad genómica que le hace capaz de transferir clones hiperinvasivos a cepas inocuas, generando nuevos serogrupos productores de EMI, es el caso del Serogrupo W135⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La producción de vacunas contra MenB ha sido complicada por la similitud de su cápsula a estructuras humanas; sin embargo, el 14 de enero de 2013, la Comisión Europea, autorizó una vacuna frente a EMI por serogrupo B, basada en la vacunología inversa. La vacuna 4CMenB, bajo el nombre comercial de Bexsero®, ha sido incorporada en varios países europeos con distintas condiciones de uso y financiación.

En España, la vacuna 4CMenB fue catalogada en 2013 como medicamento de uso hospitalario⁽¹⁶⁾, restringiéndose exclusivamente a colectivos de riesgo con asplenia o con disfunción esplénica grave,

deficiencias de complemento, en tratamiento con eculizumab (Soliris®), personal de laboratorio que maneje la bacteria, sujetos que hayan padecido más de una EMI y personas relacionadas con un brote^(16,17), y posteriormente, como intervención sujeta a prescripción médica de uso no restringido⁽¹⁸⁾, no financiada a la población en general, adquiriéndose así, como venta privada, a un PVP de 106,15€ por dosis⁽¹⁹⁾ en oficina de farmacia desde el 1 de octubre de 2015. La Asociación Española de Pediatría (AEP), recomienda su uso a partir de los dos meses de edad y su inclusión en el calendario de vacunación infantil⁽²⁰⁾. Los puntos que argumenta el informe del MSSSI para la no financiación es que la tasa de incidencia disminuye anualmente, que no existen datos de efectividad y seguridad suficientes y que se carece de estudios de compatibilidad con otras vacunas, aun así, deja abierta una posible reevaluación, basada en la evidencia clínica real en los países de nuestro entorno⁽¹⁷⁾.

En este sentido, el 1 de septiembre de 2015, Reino Unido fue el primer país, a nivel mundial, en implementar 4CMenB en su calendario de vacunación infantil, programando dos dosis de primovacuna a los niños menores de 1 año, más una dosis de recuerdo al año de vida⁽²²⁾. Los primeros datos de efectividad clínica de la intervención fueron expuestos en 20th Conferencia Internacional sobre Neisseria Patógena, Manchester, en la que se mostraba una reducción del 42% de casos en lactantes en los 10 meses tras el inicio de la vacunación universal, respecto al número promedio de casos de los últimos cuatro años⁽²³⁾. Así mismo, otros países tales como República Checa, Austria, Irlanda,

Alemania (Sajonia) y algunas regiones de Italia han implementado sus recomendaciones clínicas a la práctica vacunal sistémica con financiación adaptada al modelo económico sanitario de cada país⁽²⁴⁾.

En 2015, se registraron 1682 casos de EMI por MenB en Europa, de los cuales 142 ocurrieron en España, esta cifra la posiciona en el 5º lugar de 25 países europeos con mayor incidencia por EMI serogrupo B⁽²⁵⁾. Luego, estamos ante un problema de salud pública a considerar.

Ante este escenario, el objetivo de este estudio es desarrollar un impacto presupuestario escalonado a tres años, para dar cobertura inicial a toda la población infantil española, priorizando por subgrupos de riesgo asociados a la edad y así conseguir un nivel de cobertura óptimo a la población contra esta devastadora enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis Poblacional

Para la determinación de la población diana a vacunar en cada año de intervención, se ha realizado una revisión de la incidencia de la EMI en España a través de los datos de las últimas 10 temporadas epidemiológicas (desde 2006/2007 hasta 2015/2016), así como su distribución por resultados microbiológicos (Tabla 1) y subgrupos de edad, a partir de los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), del Centro Nacional de

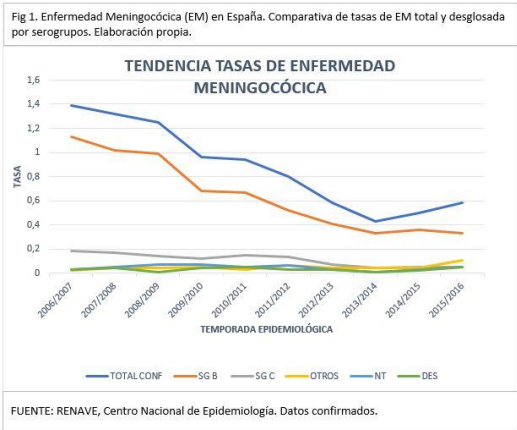
Tabla1. Enfermedad Meningocócica en España. Casos y Tasas desglosados por casuística. Elaboración propia.

| TEMPORADA | 2006/2007 | | 2007/2008 | | 2008/2009 | | 2009/2010 | | 2010/2011 | | 2011/2012 | | 2012/2013 | | 2013/2014 | | 2014/2015 | | 2015/2016 | |
|---------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS | CASOS | TASAS |
| CASOS TOTALES | 800 | 1,82 | 767 | 1,68 | 737 | 1,62 | 559 | 1,22 | 543 | 1,18 | 482 | 1,04 | 348 | 0,75 | 204 | 0,44 | 267 | 0,57 | 268 | 0,58 |
| CONFIRMADOS | 611 | 1,39 | 594 | 1,32 | 572 | 1,25 | 442 | 0,96 | 433 | 0,94 | 371 | 0,8 | 271 | 0,58 | 201 | 0,43 | 232 | 0,5 | 268 | 0,58 |
| SG B | 498 | 1,13 | 459 | 1,02 | 453 | 0,99 | 313 | 0,68 | 307 | 0,67 | 240 | 0,52 | 193 | 0,41 | 154 | 0,33 | 169 | 0,36 | 155 | 0,33 |
| SG C | 78 | 0,18 | 77 | 0,17 | 64 | 0,14 | 55 | 0,12 | 67 | 0,15 | 60 | 0,13 | 31 | 0,07 | 17 | 0,04 | 23 | 0,05 | 21 | 0,05 |
| OTROS SG | 9 | 0,02 | 16 | 0,04 | 20 | 0,04 | 23 | 0,05 | 14 | 0,03 | 30 | 0,06 | 18 | 0,04 | 16 | 0,04 | 19 | 0,04 | 44 | 0,102 |
| NO TIPABLES | 13 | 0,03 | 22 | 0,05 | 32 | 0,07 | 34 | 0,07 | 24 | 0,05 | 27 | 0,06 | 12 | 0,03 | 6 | 0,01 | 13 | 0,03 | 24 | 0,05 |
| DESCONOCIDOS | 13 | 0,03 | 20 | 0,04 | 3 | 0,01 | 17 | 0,04 | 21 | 0,05 | 14 | 0,03 | 17 | 0,03 | 8 | 0,01 | 8 | 0,02 | 24 | 0,05 |

FUENTE: RENAWE, Centro Nacional de Epidemiología (CNE), ISCIII. Datos confirmados.

Epidemiología que han sido confirmados por la propia Institución^(17,26).

Actualmente, la incidencia de casos por MenB se encuentra en su fase de descenso natural (Fig1). En este estudio, se mantiene una actitud conservadora, asumiendo que, en los tres años de intervención, 2018, 2019 y 2020, se mantendrá el mismo patrón descendente.



La población susceptible la constituye toda la población nacional, pues no hay grupo de edad de riesgo cero. Con los datos extraídos en RENAVE, se ha configurado una temporada representativa promedio (Tabla 2), en la que se identifican las poblaciones diana por grupos de edad que presentan mayor riesgo a padecer EMI y por tanto los que deberían ser priorizados a la hora de vacunar. Se ha considerado los 14 años como edad máxima de vacunación para ajustarse lo mejor posible a los calendarios de vacunación infantil existentes y siguiendo la recomendación de vacunar antes de los 15 años para así disminuir el

Tabla 2. Enfermedad Meningocócica por serogrupo B en España. Distribución por subgrupos de edad.

| TEMP EPIDEMIOLOG | SUBGRUPOS DE EDAD (años) | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 1> | 1-4 | 5-9 | 10-14 | 15-19 | 20-24 | 25-65 | +65 |
| 2006/2007 | 24,22 | 8,12 | 2,14 | 0,87 | 1,83 | 0,88 | 0,28 | 0,54 |
| 2007/2008 | 24,72 | 6,65 | 2,2 | 1,01 | 1,53 | 0,39 | 0,26 | 0,51 |
| 2008/2009 | 21,65 | 7,05 | 1,9 | 0,96 | 1,49 | 0,65 | 0,24 | 0,48 |
| 2009/2010 | 13,09 | 4,96 | 1,28 | 0,81 | 1,02 | 0,34 | 0,2 | 0,26 |
| 2010/2011 | 13,04 | 4,31 | 1,51 | 0,56 | 0,63 | 0,43 | 0,17 | 0,42 |
| 2011/2012 | 11,28 | 3,21 | 1,07 | 0,56 | 0,78 | 0,32 | 0,14 | 0,28 |
| 2012/2013 | 10,3 | 3 | 0,65 | 0,27 | 0,51 | 0,04 | 0,27 | 0,23 |
| 2013/2014 | 12,12 | 1,61 | 0,44 | 0,13 | 0,28 | 0,26 | 0,21 | 0,22 |
| 2014/2015 | 8,37 | 2,33 | 0,48 | 0,43 | 0,28 | 0,26 | 0,25 | 0,29 |
| 2015/2016 | 8,82 | 2,33 | 0,61 | 0,34 | 0,41 | 0,31 | 0,19 | 0,15 |
| TEMPORADA PROMEDIO | 14,76 | 4,36 | 1,68 | 0,59 | 0,88 | 0,39 | 0,22 | 0,34 |
| RIESGO | 82% | 7,24% | 2,54% | 3,79% | 1,68% | 0,95% | 1,46% | |
| | 92% | | | 7,88% | | | | |

FUENTE: Datos RENAVE, CNE. Datos confirmados.
Temporada promedio y riesgo, elaboración propia.

pico de incidencia en la edad adolescente⁽²⁷⁾. Así, se identifican tres grupos de riesgo a priorizar por año de intervención: 0-4 años >5-9 años >10-14 años, que constituyen el 92% de la población aquejada de EMI en las últimas diez temporadas analizadas (Tabla 2).

Carga Asistencial e identificación de costes

Costes Sanitarios

1. Costes por Hospitalización

La gravedad de la fase aguda de un caso de EMI consume directamente recursos hospitalarios. Los costes dependen de la presentación clínica y del grupo de edad. Para ello, se han obtenido los últimos datos disponibles de altas hospitalarias, a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) ha registrado en el año 2015. De ellos, se ha extraído el coste unitario en euros por presentación clínica, según diagnóstico mayor por Código Internacional de Enfermedades versión 9 (CIE9), y especificado por grandes grupos de edad⁽²⁸⁾.

Las formas de presentación de la EMI según CIE 9 que hemos usado para nuestro estudio son: (036.0) Meningitis Meningocócica, (036.1) Encefalitis Meningocócica, (036.2) Meningococcemia, (036.3) Síndrome de Waterhouse-Friderichsen Meningocócico, (036.40) Carditis Meningocócica, (036.41) Pericarditis Meningocócica, (036.42) Endocarditis Meningocócica, (036.81) Neuritis óptica Meningocócica, (036.82) Artropatía Meningocócica, (036.89) Otras infecciones Meningocócicas y (036.90) Infección Meningocócica sin especificar.

Los costes unitarios de cada presentación clínica se han clasificado en los siguientes grupos de edad: 1>, 1-4, 5-9, 10-14 y “casos restantes”, realizando un promedio de costes de los casos fuera de la población a

vacunar, de 15 a +65 años (*casos restantes*) para simplificar los cálculos (Tabla 3).

Tabla 5. Costes Hospitalarios unitarios por presentación clínica según CIE9 y grupo de edad de EMI. Elaboración propia.

| CIE9 | 1> año | 1-4 años | 5-9 años | 10-14 años | casos restantes |
|--------|------------|------------|------------|-------------|-----------------|
| 036.0 | 8.649,64 € | 9.007,09 € | 9.007,09 € | 11.087,15 € | 9.667,50 € |
| 036.1 | 9.234,56 € | 9.234,56 € | 9.234,56 € | 9.234,56 € | 9.234,56 € |
| 036.2 | 9.524,95 € | 6.720,53 € | 6.387,75 € | 7.294,22 € | 8.894,98 € |
| 036.3 | 5.087,11 € | 5.087,11 € | 5.087,11 € | 5.087,11 € | 5.087,11 € |
| 036.40 | - € | - € | - € | - € | - € |
| 036.41 | - € | - € | - € | - € | - € |
| 036.42 | - € | - € | - € | - € | - € |
| 036.81 | - € | - € | - € | - € | - € |
| 036.82 | 7.243,88 € | 7.243,88 € | 7.243,88 € | 7.243,88 € | 7.243,88 € |
| 036.89 | 5.087,11 € | 5.087,11 € | 5.087,11 € | 5.087,11 € | 5.087,11 € |
| 036.90 | 6.528,21 € | 9.721,81 € | 8.444,37 € | 8.444,37 € | 6.528,21 € |

Fuente: CMBD del año 2015, registrados por el MSSSI. No se computó ningún caso de 036.40, 41, 42 y 81 en ese año.

La estimación de casos de EMI esperados de todos los serogrupos en los años de intervención se ha obtenido a través de estimaciones de distribuciones exponenciales y logarítmicas (en función de la distribución de casos por CIE9 considerado), utilizando para ello los datos de CMBD del MSSSI desde el año 1997 hasta el 2015, obteniendo un total de 234 casos esperados en 2018, 215 en 2019 y 197 en 2020. Al no distinguir los CMBD su casuística, se ha estimado que el MenB es responsable de un 73.62% de los casos totales, en función de la probabilidad media obtenida con los datos de RENAVE de las últimas 10 temporadas. Dentro de los casos de MenB estimados se han calculado los casos esperados por presentación clínica y

grupo de edad aplicando la proporción media de los 19 años de registros de CMBD por EMI (Tabla 4).

2. Costes Farmacológicos por vacunación

Los costes por vacunación se han obtenido a través de las pautas descritas en ficha técnica⁽²⁹⁾ y en las recomendaciones clínicas que actualmente están vigente en Reino Unido⁽²¹⁾. No existen costes de material auxiliar, ya que la vacuna se presenta en forma de jeringuilla precargada⁽²⁹⁾. Se desestiman costes por visita adicional a la consulta de enfermería, ya que se ha demostrado seguridad e inmunogenicidad adecuada al coincidir con la administración de las demás vacunas del calendario oficial⁽³⁰⁾. El PVL de facturación de la vacuna es de 68€ y ha sido obtenido de la Base de Datos de Información Sanitaria, *Bot Plus*, consultada en 1 de julio de 2017.

Los acontecimientos adversos (AA) postvacunación que producen consumo de recursos según la literatura son consulta ordinaria en Centro de Salud por fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (2%) y consulta en el servicio de Urgencias Hospitalarias por convulsiones febriles (0.2%)⁽³¹⁾. Para calcular estos costes se ha hecho una revisión de los boletines

Tabla 4. Casos estimados de EMI por MenB en España distribuidos por presentación clínica y subgrupo de edad.

| | EDAD | 2018 | 2019 | 2020 | | EDAD | 2018 | 2019 | 2020 |
|------------------------------------|-------|------|------|------|--------|-------|------|------|------|
| | | | | | | | | | |
| 036.0 | 0-4 | 31 | 28 | 26 | 036.40 | 0-4 | 0 | 0 | 0 |
| | 5-9 | 7 | 6 | 6 | | 5-9 | 0 | 0 | 0 |
| | 10-14 | 5 | 4 | 4 | | 10-14 | 0 | 0 | 0 |
| | DEMÁS | 33 | 30 | 27 | | DEMÁS | 0 | 0 | 0 |
| | | 76 | 68 | 63 | | | 0 | 0 | 0 |
| 036.1 | 0-4 | 0 | 0 | 0 | 036.82 | 0-4 | 0 | 0 | 0 |
| | 5-9 | 0 | 0 | 0 | | 5-9 | 0 | 0 | 0 |
| | 10-14 | 0 | 0 | 0 | | 10-14 | 0 | 0 | 0 |
| | DEMÁS | 1 | 1 | 1 | | DEMÁS | 1 | 1 | 1 |
| | | 1 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | 1 |
| 036.2 | 0-4 | 51 | 47 | 43 | 036.89 | 0-4 | 0 | 0 | 0 |
| | 5-9 | 13 | 12 | 11 | | 5-9 | 0 | 0 | 0 |
| | 10-14 | 6 | 6 | 5 | | 10-14 | 0 | 0 | 0 |
| | DEMÁS | 20 | 19 | 17 | | DEMÁS | 1 | 1 | 1 |
| | | 90 | 84 | 76 | | | 1 | 1 | 1 |
| 036.3 | 0-4 | 0 | 0 | 0 | 036.90 | 0-4 | 2 | 2 | 2 |
| | 5-9 | 0 | 0 | 0 | | 5-9 | 0 | 0 | 0 |
| | 10-14 | 1 | 0 | 0 | | 10-14 | 0 | 0 | 0 |
| | DEMÁS | 0 | 1 | 1 | | DEMÁS | 1 | 1 | 1 |
| | | 1 | 1 | 1 | | | 3 | 3 | 3 |
| | | 2018 | 2019 | 2020 | | | | | |
| Casos EMI todos los serogrupos | | 234 | 215 | 197 | | | | | |
| Casos EMI por serogrupo B (73,62%) | | 173 | 159 | 146 | | | | | |

FUENTE: Estimación de casos de EMI por regresión matemática a partir de CMBD desde 1997 a 2015. MSSSI. Tabla y estimaciones de elaboración propia.

autonómicos de las 17 Comunidades Autónomas y las 2 ciudades autónomas, generando así un coste unitario medio actualizado por el Índice de precios al consumo (IPC) al año 2015, de 64,87€ por consulta en Centro de Salud y de 185,48€ por Urgencias Hospitalarias.

3. Costes médicos por secuelas

Para cuantificar los costes médicos de mantenimiento de sujetos con secuelas, se ha tenido en cuenta el estudio de Josep Darbá⁽³²⁾, en el que estiman los costes sanitarios y no sanitarios a partir de dos casos base de secuelas graves en nuestro país de las dos presentaciones predominantes (meningitis y meningococcemia), con costes unitarios por paciente/año de 17.504€ en el primer caso y 10.985€ en el segundo.

Los supervivientes de la EMI que en principio no hayan desarrollado secuelas de manera inminente, deben seguir un plan individualizado de revisiones específicas para detectar posibles secuelas futuras, parámetro que no se ha agregado al análisis ya que es realizado por el clínico de forma individual según el caso⁽³³⁾, quizá estudios posteriores puedan tener en cuenta este parámetro a través de la opinión de un panel de expertos.

Costes no sanitarios

1. Costes no médicos por secuelas

Atendiendo a que el 92% de los casos de EMI son niños, el estudio de Josep Darbá⁽³²⁾ tiene en cuenta además de costes sociales por pensiones de invalidez o ayudas económicas por dependencia, los gastos por una educación especial, los costes no sanitarios unitarios por individuo/año ascienden a 17.226,24€ en meningococcemia y 38.187,57€ en meningitis.

2. Costes por pérdidas laborales potenciales

Así mismo, para intentar dar la extensión real que la EMI tiene en la sociedad se añaden al estudio las pérdidas laborales presentes y futuras que produciría una muerte prematura, sujetos fallecidos en edad de trabajar y sujetos fallecidos antes de la misma, respectivamente. Estos cálculos se han obtenido a través de la estimación de los fallecimientos por grupo de edad, asumiendo igual proporción de la enfermedad y mortalidad asociada para ambos sexos. Para estos cálculos se ha aplicado el método del Capital Humano, a través de los rangos salariales por edad de la página del INE, ajustando el valor por la tasa de ocupación a través de la Encuesta de población activa. Se ha considerado como edad mínima para trabajar 18 años, por lo que el primer rango salarial de edad considerado ha sido a partir de 20 años.

Análisis del Impacto Presupuestario (AIP)

La población diana a vacunar en cada año de intervención se ha extraído de las proyecciones de población por edad que el INE publica en su página web⁽³⁵⁾.

Para el cálculo de efectividad de la vacuna y por tanto su repercusión en el descenso de casos, aplicaremos una *cobertura vacunal* del 98%⁽³⁶⁾, un grado de *inmunogenicidad* del 95%^(31,37) y una *cobertura de cepas* circulantes de MenB del 68.7%, tal y como estima el estudio nacional MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) vigente⁽³⁸⁾.

De los datos obtenidos por la literatura, se ha tenido en cuenta un efecto de inmunogenicidad de grupo o “efecto rebaño” del 30%^(37,21). Aunque no hay una posición clara respecto al efecto indirecto sí se sabe que la vacuna disminuye el transporte de distintos serogrupos,

concretamente C, W, Y y posiblemente del propio grupo B, aunque aún está por determinar⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

El AIP se ha diseñado a un horizonte temporal de 3 años, sin la aplicación de tasa de descuento para los costes, según recomendaciones oficiales y desde la perspectiva del Estado como gestor de fondos públicos (Sistema Nacional de Salud y Seguridad Social).

Los costes se expresan en euros y todos ellos referidos al año 2015. Aquellos costes obtenidos de años distintos al de referencia han sido actualizados por el sistema del IPC a través de la página del INE⁽⁴²⁾.

Se analiza un escenario base frente a dos escenarios alternativos. El Escenario Base refleja la actual situación de la vacuna 4CMenB en nuestro país, no existe financiación pública poblacional, solo los colectivos de riesgo son inmunizados con cargos a fondos públicos, estimando su incidencia en un 0,02%/anual⁽⁴³⁾.

El Escenario Alternativo contempla la cobertura inicial a la población infantil. El Escenario 1 reproduce la práctica clínica real de Reino Unido, con pauta 2+1 (administración a los 2 y 4 meses con un recuerdo a los 12 meses) en lactantes⁽²¹⁾. El Escenario 2 se basa estrictamente en las pautas de inmunización recomendadas en la ficha técnica del producto, administración 3+1 (2, 4 y 6 meses + recuerdo a partir de los 12 meses) en lactantes⁽²⁹⁾.

La duración de la protección se desconoce, las recomendaciones del JVCI, *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*, de Reino Unido recomiendan realizar estudios que proporcionen esta información para así adecuar las posibles dosis de recuerdo⁽²¹⁾. Este estudio asume duración de protección al menos en los tres años de intervención.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Finalmente, con el objetivo de comprobar la solidez del modelo, se hará un análisis de sensibilidad univariante con las modificaciones de los datos con mayor incertidumbre que pueden llegar a modificar el coste incremental de la intervención:

1. Cobertura MATS: el estudio nacional fija el valor medio de cobertura de cepas en nuestro país en 68.7% con valores, a IC 95%, de 48 y 85,3%⁽³⁸⁾. En la interpretación de resultados, debemos tener en cuenta la infraestimación del método MATS⁽⁴⁴⁾.
2. Población ya vacunada: partiendo de registros de vacunación incompletos, asumimos una infraestimación de la población previamente inmunizada. Según el informe de uso de Bexsero®, el 88,05% de los ya vacunados corresponden a la población de 0 a 10 años desde enero a septiembre de 2016⁽⁴³⁾; estos en los años de intervención serían ≤ 14 años, por lo que las dosis ya administradas debemos restarlas de la población de nuestro modelo, en total 848.563 dosis (Tabla 5).

Tabla 5. Sujetos ya vacunados por ficha técnica desde enero a septiembre 2016. Elaboración propia.

| EDAD | SUJETOS | PROPORC | Nº DOSIS |
|---------------|---------|---------|----------|
| 1> | 52.383 | 13,16% | 209.532 |
| 12 a 23 meses | 42.947 | 10,79% | 128.841 |
| 2-10 años | 255.095 | 64,10% | 510.190 |
| 0-10 años | 350.425 | 88,05% | 848.563 |
| >10 a | 47.513 | 11,94% | 95.026 |

FUENTE: Informe de Uso de la vacuna Bexsero durante el año 2016. disponible en página MSSSI. 2017.

3. Precio de la vacuna: actualmente el PVL de facturación es de 68€⁽⁴⁶⁾. Si suponemos la tendencia de que

España aprueba como precio notificado el más bajo de Europa, vamos a suponer el escenario de Reino Unido de 20£ por dosis, que equivalen a 21.75€⁽⁴⁵⁾, precio que demostró ser coste efectivo⁽²²⁾. Como precio máximo suponemos un PVL notificado de 74€⁽⁴⁶⁾.

4. Inmunogenicidad de la vacuna: 74 – 100%^(31,47,48).
5. Probabilidad de AA que necesitan atención médica: se cuantifica hasta en un 50% la reducción de atención médica con el uso profiláctico de paracetamol⁽⁴⁹⁾.
6. Probabilidad de secuelas: 10-30%⁽²⁰⁾.
7. Costes del control de los AA: suponemos una variación del 0.9%, correspondiente al IPC desde diciembre de 2014 a julio de 2017⁽⁴²⁾.
8. Coste de los recursos hospitalarios de la fase aguda de la EMI: asumiendo el mismo patrón de gravedad en los casos futuros, solo cabría tener en cuenta la subida de costes por el IPC, igual que el punto anterior.
9. Costes de las secuelas: el coste anual por caso que aplicamos a nuestro modelo se refiere a casos severos, pero es difícil cuantificar una secuela como más severa que la otra, quizá lo afinaría un estudio de preferencias de la sociedad. Aquí aplicamos como variación la variación del IPC, igual que en los puntos anteriores.
10. Cobertura vacunal: 96,2% ⁽⁵⁰⁾ - 100%.
11. Éxito en la reducción del transporte en portadores asintomáticos: se asume un efecto cero frente a un 85% en varias cepas de serogrupos⁽²²⁾.

RESULTADOS

El programa de la implementación de la vacuna en los grupos de población más vulnerables supone un desembolso presupuestario importante (Tabla 6). Una vez conseguida la cobertura óptima de partida, la vacunación se restringiría solo a los lactantes nacidos en el año natural.

El Escenario Base de “no vacunación” reproduce la situación actual en nuestro país. Suponiendo la continuidad de la incidencia descendente, se estiman 478 ingresos hospitalarios por EMI serogrupo B, con 48 fallecimientos, de los cuales 22 son niños menores de 18 años, y 86 sujetos que desarrollarán secuelas permanentes. Mientras que los costes hospitalarios de la fase aguda son poco significativos (unos 4 mill€), la partida más importante se atribuye a la partida anual acumulativa de los costes por secuelas más las pérdidas laborales por muertes prematuras. En nuestro análisis, se muestran las generadas en los 3 años de intervención, unos 7 mill€ por secuelas y algo más de 600.000€ por pérdidas laborales *presentes* (muertes de sujetos mayores de 18 años), téngase en cuenta que en el estudio no partimos de una cifra inicial de sujetos con secuelas o muertes anteriores a los años de estudio, si dispusiéramos de ella, esta partida sería mucho más alta. Los tres años generan 414 años de vida perdidos (AVP) en edad laboral, dejando otros 1.525 AVP como pérdidas laborales futuras, pues corresponden a los 22 fallecimientos de menores que conllevarían pérdidas económicas de algo más de 17 mill€. La alternativa de “vacunación universal”, tanto en el Escenario 1 como en el Escenario 2, asumen igual efectividad y presentan una reducción de 188 ingresos hospitalarios por EMI serogrupo B, 19 muertes asociadas, 9 de los cuales serían niños menores a 18 años, y 34 casos de sujetos con secuelas.

Tabla 6. Análisis del Impacto Presupuestario. Escenario Base frente a Escenario Alternativo (Escenario 1 y Escenario 2)

| | ESCENARIO BASE | | | ESCENARIO ALTERNATIVO | | | | | |
|---|-----------------|----------------|----------------|-----------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | | | | ESCENARIO 1 | | | ESCENARIO 2 | | |
| DATOS EPIDEMIOLÓGICOS | 2018 | 2019 | 2020 | 2018 | 2019 | 2020 | 2018 | 2019 | 2020 |
| Población susceptible | 46.427.975 | 46.408.171 | 46.380.938 | 46.427.975 | 46.408.171 | 46.380.938 | 46.427.975 | 46.408.171 | 46.380.938 |
| Población diana | 9.286 | 9.282 | 9.276 | 2.039.231 | 2.210.287 | 2.373.238 | 2.039.231 | 2.210.287 | 2.373.238 |
| Estimación casos MenB | 173 | 159 | 146 | 117 | 94 | 79 | 117 | 94 | 79 |
| Desenlace en fallecimientos | 17 | 16 | 15 | 12 | 9 | 8 | 12 | 9 | 8 |
| Población con secuelas permanentes | 31 | 29 | 26 | 21 | 17 | 14 | 21 | 17 | 14 |
| Población con Acont.Adversos por vacuna | 204 | 204 | 204 | 44.863 | 48.626 | 52.211 | 44.863 | 48.626 | 52.211 |
| COSTES TOTALES | | | | | | | | | |
| Costes hospitalarios fase aguda | 1.456.644,57 € | 1.327.391,12 € | 1.225.292,62 € | 1.009.744,19 € | 810.078,36 € | 650.243,09 € | 1.009.744,19 € | 810.078,36 € | 650.243,09 € |
| Costes secuelas | | | | | | | | | |
| Costes médicos | 433.859,90 € | 828.245,44 € | 1.194.141,61 € | 225.861,20 € | 412.248,04 € | 570.145,51 € | 225.861,20 € | 412.248,04 € | 570.145,51 € |
| Costes de educación | 53.717,08 € | 100.529,43 € | 143.590,30 € | 31.968,60 € | 63.338,98 € | 90.957,89 € | 31.968,60 € | 63.338,98 € | 90.957,89 € |
| Costes sociales | 756.528,76 € | 1.426.360,87 € | 2.044.530,64 € | 415.076,98 € | 813.525,94 € | 1.160.312,56 € | 415.076,98 € | 813.525,94 € | 1.160.312,56 € |
| TOTAL COSTES SECUELAS | 1.244.105,74 € | 2.355.135,74 € | 3.382.262,55 € | 672.906,79 € | 1.289.112,96 € | 1.821.415,96 € | 672.906,79 € | 1.289.112,96 € | 1.821.415,96 € |
| Coste farmacológico por vacunación | 1.296.937,62 € | 1.411.302,94 € | 1.410.493,18 € | 277.335.416,00 € | 354.121.764,00 € | 348.340.948,00 € | 303.506.644,00 € | 379.230.152,00 € | 373.248.192,00 € |
| Coste de acontecimientos adversos | 15.491,72 € | 15.485,11 € | 15.476,02 € | 3.402.171,43 € | 3.687.554,42 € | 3.959.415,35 € | 3.402.171,43 € | 3.687.554,42 € | 3.959.415,35 € |
| Coste de pérdidas laborables | 91.248,49 € | 216.223,05 € | 341.197,73 € | 46.002,80 € | 57.231,31 € | 68.459,82 € | 46.002,80 € | 57.231,31 € | 68.459,82 € |
| TOTAL AÑO | 4.104.428,14 € | 5.325.537,95 € | 6.374.722,10 € | 282.466.241,21 € | 359.965.741,06 € | 354.840.482,22 € | 308.637.469,21 € | 385.074.129,06 € | 379.747.726,22 € |
| COSTE TOTAL POR INTERVENCIÓN | 15.804.688,19 € | | | 997.272.464,49 € | | | 1.073.459.324,49 € | | |
| COSTE TOTAL POR SUJETO | 567,63 € | | | 150,58 € | | | 162,09 € | | |
| | | | | | | | | | |
| INCREMENTO TOTAL ESC 1 VS ESC BASE | | | | 981.467.776,30 € | | | | | |
| INCREMENTO TOTAL ESC 2 VS ESC BASE | | | | 1.057.654.636,30 € | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| INCREMENTO POR PAC ESC 1 VS ESC BASE | | | | - 417,045 € | | | | | |
| INCREMENTO POR PAC ESC 2 VS ESC BASE | | | | - 405,541 € | | | | | |

El análisis planteado para los escenarios alternativos, y su repercusión en la reducción del número de casos, teniendo en cuenta un efecto rebaño del 30%, llevan consigo un coste incremental de 981,47 mill € en el Escenario 1 y de 1.057,65 mill€, en el Escenario 2. El coste de los AA se asume igual en ambos escenarios alternativos, pues su aparición se asocia sobre todo a la primera dosis y asciende a más de 11 mill€. Los costes hospitalarios por EMI en fase aguda disminuirían un 38.4%, los costes derivados de las secuelas un 45.8% y las pérdidas laborales presentes (sujetos en edad de trabajar por muertes prematuras hasta un 73.5%).

El coste medio por paciente vacunado en los tres años de intervención, en nuestro escenario base asciende a 567,63€ mientras que en los escenarios alternativos 1 y 2 es de 150,58 y 162,09 €, respectivamente.

El análisis de sensibilidad propuesto por cada parámetro univariante (Tabla 7, Fig 2) muestra que, en ambos escenarios, el precio de la vacuna y las dosis ya administradas son los parámetros que más afectan al coste incremental, luego sería

objetivo prioritario una buena negociación del precio por dosis.

Así mismo, eliminando los dos parámetros definidos anteriormente para estudiar cuál de ellos tendría más impacto en el coste incremental, se ha realizado un segundo diagrama de tornado (Fig 3) en el que todos los demás parámetros tendrían poca repercusión en el coste incremental final excepto la probabilidad de desarrollar reacciones adversas que necesiten atención médica; por lo tanto, atendiendo a que el uso profiláctico del paracetamol disminuye a la mitad la frecuencia de esta, esta recomendación de los pediatras es una cuestión a considerar. Con los resultados obtenidos, la poca variación en casi todos los parámetros confirma la robustez del estudio.

DISCUSION

Durante muchos años, en nuestro país, la EMI por serogrupo B ha mantenido unas tasas de incidencia moderada, creando una situación hiperendémica crónica, no inmunoprevenible, por lo que la única actuación frente a ella era tratar la enfermedad. Ahora, disponemos de una

| Tabla 7. Resultados del Análisis de Sensibilidad univariante para los parámetros con incertidumbre. | | | | | | |
|---|--------------------|------------------|--|---|--------------------|--------------------|
| COSTE INCREMENTAL Escenario1 vs Escenario Base | | | PARAMETROS MODIFICADOS | COSTE INCREMENTAL Escenario 2 vs Escenario Base | | |
| MÍNIMO | MÁXIMO | CASO BASE | | MÍNIMO | MÁXIMO | CASO BASE |
| 981.062.834,69 € | 981.932.161,06 € | 981.467.776,30 € | Cobertura MATS (85,3-48%) | 1.057.249.694,69 € | 1.058.119.021,06 € | 1.057.654.636,30 € |
| 923.765.492,30 € | | 981.467.776,30 € | Dosis ya administradas (848.563) | 999.952.352,30 € | | 1.057.654.636,30 € |
| 315.060.961,30 € | 1.067.920.552,30 € | 981.467.776,30 € | Precio de la vacuna (21,75-74€) | 339.429.552,55 € | 1.150.829.752,30 € | 1.057.654.636,30 € |
| 981.363.556,35 € | 981.801.071,39 € | 981.467.776,30 € | Inmunogenicidad (100-74%) | 1.057.550.416,35 € | 1.057.987.931,39 € | 1.057.654.636,30 € |
| 975.943.205,70 € | | 981.467.776,30 € | Probabilidad reacciones adversas(1,1%) | 1.052.130.065,70 € | | 1.057.654.636,30 € |
| 980.254.680,09 € | 982.877.563,23 € | 981.467.776,30 € | Probabilidad de secuelas (10-30%) | 1.056.441.539,64 € | 1.059.064.423,23 € | 1.057.654.636,30 € |
| | 990.146.294,13 € | 981.467.776,30 € | Coste acontecim adversos (+0,9%) | | 1.066.333.154,13 € | 1.057.654.636,30 € |
| | 981.490.006,89 € | 981.467.776,30 € | Coste fase aguda (+0,9%) | | 1.057.676.866,89 € | 1.057.654.636,30 € |
| | 982.815.497,29 € | 981.467.776,30 € | Coste secuelas (+0,9%) | | 1.059.002.057,29 € | 1.057.654.636,30 € |
| 981.421.498,26 € | 981.467.776,30 € | 981.467.776,30 € | Cobertura vacunal (100-96,2%) | 1.057.608.358,20 € | 1.057.654.636,30 € | 1.057.654.636,30 € |
| 981.232.326,00 € | 981.540.315,15 € | 981.467.776,30 € | Reducción en el transporte (85-0%) | 1.057.469.186,98 € | 1.057.727.175,15 € | 1.057.654.636,30 € |

Fig 2. Diagrama de Tornado de los Escenarios 1 y 2 versus el Escenario Base. Se incluyen todos los parámetros con incertidumbre.

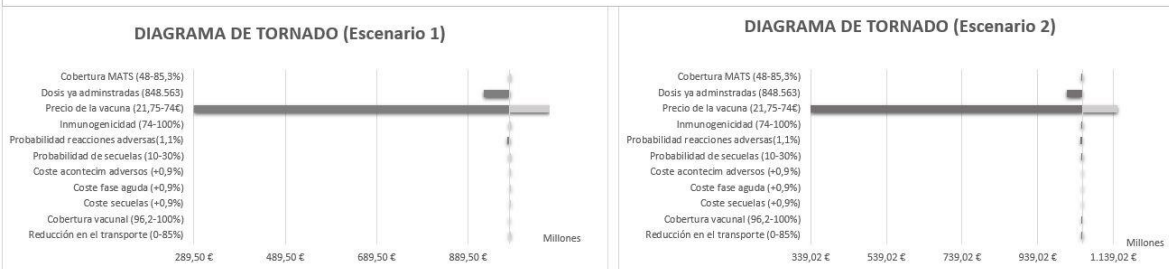
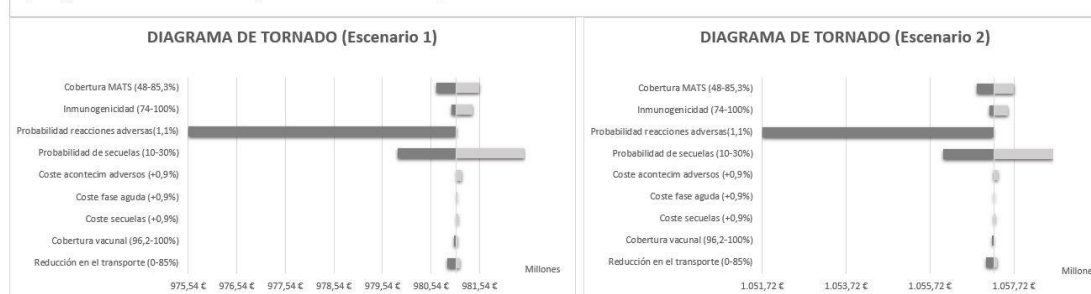


Fig 3. Diagrama de Tornado de los Escenarios 1 y 2 versus el Escenario Base. Se excluyen los costes derivados de la vacunación.



vacuna que permite restringir el número de casos, muertes y secuelas incluso parte de las debidas a otros serogrupos por el efecto rebaño antes mencionado. La EMI es una enfermedad aguda, con una estancia hospitalaria breve, sin costes hospitalarios importantes en su presentación, pero con consecuencias muy graves por riesgo de muerte e incapacidad. Al afectar en su gran mayoría a niños, los 1.525 AVP laborales por muerte prematura generarían grandes pérdidas económicas futuras que añadidas a los casos de invalidez a edades tan tempranas crearía cargas económicas importantes con cargos públicos, no solo de manera directa a los aquejados sino también a sus familiares. Las debilidades del estudio están relacionadas con las lagunas de información por la novedad de la vacuna, paliadas con asunciones, como la protección a largo plazo, el efecto sobre el transporte, la cifra de personas ya aquejadas con secuelas con anterioridad al estudio y sobre todo poder disponer de los costes que generan cuidadores formales o informales. Como fortaleza, destacamos la visión amplia de la carga de la enfermedad que hace ser consciente del alcance real de la misma. De hecho, Reino Unido cuando amplió parámetros en su segundo informe de coste efectividad, como los litigios al Sistema de Salud, concepto permitido por el NICE, concluyó con un precio coste efectivo de 20£⁽⁷⁾, cuando antes la intervención siempre había sido negativo⁽²²⁾. Este trabajo es sin duda, una primera aproximación al análisis del problema.

Las cifras por paciente distan mucho de los 212,12 - 424,60€ que las familias españolas

tienen que desembolsar por adquirir la vacuna de forma privada. Una aportación de 150,58 o 162,09€ por paciente, según escenario, reducirían un 33% la carga de la enfermedad en los tres años de intervención.

Tras esta primera aproximación, los datos de efectividad recogidos junto a estudios accesorios que se realicen, serían la base para la continuidad del programa de vacunación a los recién nacidos de años venideros, así se consideraría la eliminación de dosis por MenC, el control sobre la cepa emergente de MenW que se ha multiplicado por 5 en la última temporada epidemiológica⁽²⁶⁾ y el ajuste de dosis de recuerdo, aumentando así sucesivamente la protección a toda la población ante la enfermedad meningocócica.

CONCLUSIONES

La vacunación en términos económicos presentes resulta poco atractiva, dado que se amplía la población diana, pero resulta favorable al considerar el coste por sujeto. Además, los costes hospitalarios de afecciones agudas resultan a menudo poco significativos y los resultados son solo visibles a muy largo plazo, aun mas al considerar también los cargos por invalidez y AVP laborales que generan un alto coste a la sociedad. Sin embargo, la EMI, desde una perspectiva amplia, resulta una gran carga en términos socio-económicos. Con esta presentación de la situación real y la alternativa de implementación de la vacuna, este estudio deja abierta la

posibilidad de realizar otros estudios que afinen resultados para ser utilizados en la toma de decisión final en la financiación de la vacuna, pudiendo así proporcionar una protección óptima que permita prevenir las muertes y secuelas que anualmente lleva consigo esta temida enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol* 2012; 799: 1–20.
2. Jafri RZ, Asad A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013;11:17.
3. NICE, National Institute for health and Care Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in children and young people /QS19). 2012; 7; *disponible en nice.org.uk/guidance/qs19*.
4. Pace D, Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae, [Vaccine](#), 2012, 30, B3-B9
5. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N England J Med*. 2001;344(18):1378–88
6. Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
7. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:853-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6
8. Boiser P, Maïnassara HB, Sidikou F, Djibo S, Kairo KK, Chanteau S. Case-fatality ratio of bacterial meningitis in the African Meningitis belt: we can do better. *Vaccine* 2007;25(Suppl 1): A24-9
9. Halperina S, Bettinger J, Greenwood B, Harrison L, Jelfse J, Ladhanif S, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2011; 29: 1–10.
10. Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev vaccines* 2011; 10(10):1477-86
11. LM. Fernández Cuesta. La enfermedad meningocócica en España. ¿Es necesario modificar la pauta de vacunación?. CS de Infesto, Asturias. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2006;8:87-100.
12. Cilleruelo Ortiga MJ, Hernández-Sampelayo Matos MT. Meningococos. Comité Asesor de Vacunas, 2014: 1. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/meningococos>
13. PL Raghunathan, JD Jones, SR Tiendrebeogo, et al. Predictors of immunity after a major serogroup W-135 meningococcal disease epidemic, Burkina Faso, 2002, *J Infect Dis*, 193 (2006), pp. 607-616
14. J-F Aguilera, A Perrocheau, C Meffre, S Hahné, W135 working

- Group Outbreak of the serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000, *Emerg Infects Dis*, 8 (2002), pp. 761-767
15. D.A. Caugant, P.A. Kristiansen, X. Wang, L.W. Mayer, M.K. Taha, R. Ouédraogo, et al. Molecular characterization of invasive meningococcal isolates from countries in the African meningitis belt before introduction of a serogroup A conjugate vaccine. *PLoS One*, 7 (2012), p. e46019.
 16. Informe de utilidad terapéutica de vacunas. Vacuna meningocócica del grupo B, Bexsero®. MSSSI. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. 2015, p.17-18. Elaborado el 5 de abril de 2013, disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf
 17. Grupo de Trabajo MenB. Ponencia de programas y Registro de vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS, MSSSI. Vacuna frente a Enfermedad Meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en Salud Pública, Jun 2013. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf>
 18. Modificación de las condiciones de prescripción y dispensación de la vacuna Bexsero: Eliminación de la clasificación como de Uso Hospitalario. Septiembre 2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informacion/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/vacunas/2015/NI-MUH_23-2015-vacuna-bexsero.htm
 19. Información a partir del programa informático de farmacia comunitaria, consultado el 15 junio de 2017.
 20. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:55.e1-37.
 21. JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK, 2014. P.12.
 22. Chistensen, H Troter, C.L., Hickman, M. & Edmund, E.J 2014, "Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study", *BMJ: British Medical Journal* (online), vol.349..
 23. Abstract Book of 20th International Pathogenic Neisseria Conference, 4th-9th September 2016. Manchester, United Kingdom. Abstract nº 20, p 110.
 24. Vaccination Schedule, Meningococcal Disease: Recommended vaccinations. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control, consultado el 23 agosto de 2017. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Schedule.aspx>
 25. Surveillance Atlas of Infection disease, invasive meningococcal disease, 2015. Consultado el 23 de agosto de 2017. Disponible en: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36&Indicator=161513&Georesolution=2&TimeResolution=Year&S>

- [tartTime=1999&EndTime=2015&CurrentTime=2013&Distribution=161529&DistributionRepresentation=B&TimeSeries=161513&TimeSeriesRepresentation=T](#)
26. Red RENAVE, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico en Red. Consultado durante junio de 2017. Los datos provisionales han sido confirmados mediante email por el Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/boletin-epidemiologico-semanal-red.shtml>
 27. Abstract Book of 20th International Pathogenic Neisseria Conference, 4th-9th September 2016. Manchester, United Kingdom. Abstract nº 40, p 130.
 28. Portal Estadístico del MSSSI. Consulta CMBD hospitalarios por diagnóstico mayor. Año 2015. Consultado en julio de 2017. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/Cubo.aspx?IdNodo=6391#no-back-button>
 29. Ficha técnica de Bexsero, consultada en julio de 2017, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
 30. Carter, N 2013, 'Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB; Bexsero): A Review of its Use in Primary and Booster Vaccination', *Biodrugs*, 27, 3, pp. 263-274, Academic Search Premier, EBSCOhost, viewed 23 August 2017
 31. Vesikari, T., Esposito, S., Prymula, R., Ypma, E., Kohl, I., Toneatto, D., Dull, P. & Kimura, A. 2013, "Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials", *The Lancet*, vol. 381, no. 9869, pp. 825-35.
 32. Darbà J1, Kaskens L2, Hark M3, Wright C4. Costs of surviving meningococcal disease in Spain: evaluation for two cases of severe meningitis and septicæmia. *Vaccine*. 2014 Sep 3;32(39):5006-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.019. Epub 2014 Jul 18.
 33. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva, MSSSI, 2013 p 33. Consultado el 23 de agosto de 2017. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_525_EMI_ICS_compl.pdf
 34. Esperanza de vida en el año 2015, ambos sexos. Consultado el 23 de agosto de 2017. Disponible en <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1414>
 35. Proyección de la población española, datos a 01 de enero del año en curso. Consultado en julio de 2017. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/p278/p01/2016-2066/I0/&file=01001.px&L=0>
 36. Coberturas de Primovacunación series básicas, año 2016, vacuna contra el Meningococo C. Consultado el 15 agosto de 2017. Disponible: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>

37. Christensen, H. & Trotter, C.L. 2017, "Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England", *Vaccine*, vol. 35, no. 2, pp. 208-211
38. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, et al. (2016) Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. *PLOS ONE* 11(3): e0150721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150721>
39. R.C. Read, D. Baxter, D.R. Chadwick, S.N. Faust, A. Finn, S.B. Gordon, Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial, *Lancet*, Vol. 384, Iss. 9960, 2014, 2123-2131
40. Julio Vázquez Moreno, Laboratorio de Referencia de Neisserias, ISCIII. "Bexsero® coverage of non-B strains", (BorrowR, comunicación personal), 2016, p 27.
41. S. Tomei, A. Biolchi, B. Brunelli, G. De Angelis, M. Moschioni, V. Masinagi, et al. Potential coverage of the BEXSERO® MenB vaccine on non-B meningococci. Proceedings of the IPNC 2014 12–17 October, Asheville, NC, USA (, 2014) [Poster 30].
42. INEbase, Variación del Índice de Precios de Consumo. Disponible en: <http://www.ine.es/varipc/index.do>
43. Limia Sánchez A, Rivera Ariza S, Sánchez-Cambronero Cejudo L y Andreu Román MM. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones "Utilización de la vacuna Bexsero en España en 2016", MSSSI, 2017, p 5.
44. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013;31(43):4968–74.
45. Cambio de divisa de £ a € consultado el 24 de agosto de 2017. Noticia de prensa: <http://www.fiercepharma.com/vaccines/gsk-finally-seals-u-k-bexsero-deal-for-%C2%A320-per-dose-report-says>
46. Precios de medicamentos, PVL notificado y PVL de facturación. Consultado el 24 de agosto de 2017. Disponible en: http://zonarestringida.farmaceuticosdesevilla.es/ricofse/LinkClick.aspx?fileticket=H-YYKa_vwdk%3D&tabid=221&mid=730
47. Findlow J. Borrow R, Snape MD, Daeson T, Holland A, John TM et al. Muticenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1127-37.
48. Gossger N, Snape MD, Yu L-M Finn A, Bona G, Esposito S et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:573-82.
49. Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An

Interim Safety Surveillance Report.
Institut national de santé publique
du Québec, 2014. Disponible en:
https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf

50. Coberturas de dosis de refuerzo
básicas, año 2016, vacuna contra el

Meningococo C. Consultado el 15
agosto de 2017. Disponible:
<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla2.pdf>